

Radiologe 2016 · 56:612–621
 DOI 10.1007/s00117-016-0129-3
 Online publiziert: 30. Juni 2016
 © Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist
 eine Open-Access-Publikation.



K. Pinker^{1,3,4} · M. A. Marino^{1,2} · A. Dr. Meyer-Baese⁴ · T. H. Helbich¹

¹ Division für Molekulare und Gender Bildgebung, Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Wien, Österreich

² Department of Biomedical Sciences and Morphologic and Functional Imaging, Policlinico Universitario G. Martino, University of Messina, Messina, Italy

³ Department of Radiology, Molecular Imaging and Therapy Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA

⁴ Department of Scientific Computing in Medicine, State University of Florida, Florida, USA

Multiparametrische und molekulare Bildgebung von Brusttumoren mit MRT und PET-MRT

Hintergrund

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frau und die zweithäufigste Krebstodesursache. Die Magnetresonanztomographie (MRT) der Brust ist ein etabliertes nichtinvasives bildgebendes Verfahren mit zahlreichen Indikationen wie präoperatives Staging, Therapieverlaufskontrolle, Differenzierung zwischen Narbe und Rezidiv, Beurteilung von Brustimplantaten, Screening von Hochrisikopatientinnen und unklaren Fällen in Mammographie und Sonographie [1]. Die dynamische kontrastmittelverstärkte MRT (KM-MRT) ist das Rückgrat jedes MRT-Protokolls und hat eine ausgezeichnete Sensitivität und gute Spezifität in der Brustkrebsdiagnostik [2, 3]. Die KM-MRT liefert vorwiegend morphologische und bis zu einem gewissen Grad auch funktionelle Information über Perfusion und Gefäßpermeabilität von Tumoren.

Kürzlich wurden unterschiedliche funktionelle und metabolische MRT- und Positronenemissionstomographie (PET)-Parameter, welche verschiedene Schlüsselprozesse der Krebsentstehung erfassen können, in der Brustkrebsdiagnostik evaluiert. Die kombinierte Anwendung dieser Parameter wird als multiparametrische Bildgebung definiert [4–8]. Diese ermöglicht sowohl die Er-

fassung der Tumormorphologie als auch die Quantifizierung und Visualisierung biologischer, physiologischer und pathologischer Prozesse auf zellulärer und molekularer Ebene, die bei der Krebsentstehung und -progression beteiligt sind. Die multiparametrische Bildgebung mit unterschiedlichen MRT- und PET-Parametern liefert detaillierte Informationen über die Schlüsselprozesse in der Krebsentstehung wie Zellproliferation, Hypoxie, Neoangiogenese, Perfusion und mikrovaskuläre Hyperpermeabilität und kann so die Brustkrebsdiagnostik signifikant verbessern [9, 10]. Sie umfasst derzeit die MRT, nuklearmedizinische Verfahren wie die PET, die Kombination verschiedener Techniken (PET-CT, PET-MRT) sowie den Einsatz spezifischer Radiotracer. In diesem Artikel soll ein Überblick über multiparametrische und molekulare Bildgebung von Brusttumoren mit MRT und PET-MRT gegeben werden.

MRT der Brust

Quantitative KM-MRT

Die dynamische kontrastmittelverstärkte MRT ist ein etabliertes nichtinvasives bildgebendes Verfahren in der Mammadiagnostik [1]. Durch den Einfluss des endothelialen Wachstumsfaktors (VE-

GF), welcher vermehrt von Brusttumoren erzeugt wird, bestehen zumeist eine gesteigerte Gefäßdichte und eine mikrovaskuläre Hyperpermeabilität. Die KM-MRT kann diese erhöhte Perfusion und mikrovaskuläre Hyperpermeabilität als tumorspezifische Eigenschaft durch das Kontrastmittelanfärbeverhalten darstellen und erlaubt somit eine nichtinvasive Beurteilung der Tumorneoangiogenese, einem Schlüsselprozesse der Tumorentstehung und Progression. Die kinetische Analyse der Kontrastmittelaufnahme des Tumors wird zumeist semiquantitativ anhand von 2–3 Postkontrast-T1-gewichteten Akquisitionen unter der Kalkulation von Signalintensitätskurven von „regions of interest“ (ROI) durchgeführt [11–13]. Maligne Tumoren weisen zumeist eine initial schnelle Kontrastmittelaufnahme und dann ein „wash-out“ auf, während benigne Läsionen zumeist durch eine langsamere persistierende Kontrastmittelaufnahme gekennzeichnet sind. Plateaukurven können sowohl in benignen als auch malignen Läsionen beobachtet werden. Da es jedoch signifikante Überlappungen im kinetischen Verhalten benignen und malignen Läsionen gibt, ist die Diagnose oft aufgrund der Kinetik alleine schwierig und sollte nur in Zusammenschau mit der Morphologie durchgeführt werden [14].

Tofts Zweikompartimentmodell

Hochaufgelöste KM-MRT-Techniken erlauben auch die Evaluation der Kontrastmittelkinetik mittels pharmakokinetischer Modelle, welche den Kontrastmittelaustausch zwischen dem intravasculären Raum und dem Interstitium quantifizieren und dadurch Aufschluss über Tumorperfusion, Mikrovaskularisation und Kapillarpermeabilität geben. Das am häufigsten verwendete Modell ist das „Tofts Zweikompartimentmodell“ [15, 16]. Die Kontrastmittelkonzentrationen variieren für jedes Kompartiment mit der Zeit nach Bolusinjektion, und es werden folgende quantitative Parameter gemessen:

- „Volumentransferkonstante“ (K^{trans} (min^{-1})): Sie stellt die Transferrate des Kontrastmittels vom Plasma ins Gewebe dar.
- „Transferratekonstante“ (K_{ep} (min^{-1})): Sie beschreibt den Reflux des Kontrastmittels aus dem extravasculären extrazellulären Raum in das Plasmakompartiment.
- $V_{\text{e}(\%)}$ beschreibt den Austritt des fraktionierten Volumens aus dem extravasculären extrazellulären Raum in das Plasmakompartiment.

Die pharmakokinetischen Parameter wie k^{trans} und k_{ep} können sowohl die Differenzierung maligner und benigner Läsionen als auch unterschiedlicher Brustkrebssubtypen verbessern [17] und in der Vorhersage des Therapieansprechens bei neoadjuvanter Chemotherapie hilfreich sein [18]. Zur Erfassung quantitativer Parameter ist jedoch die Kenntnis der T1-Relaxationszeiten des Tumors bzw. des Gewebes vor Kontrastmittelapplikation sowie die der „arterial input function“ (AIF) notwendig. Die Messung dieser Parameter ist oft schwierig und stellt eine potenzielle Fehlerquelle dar. Aufgrund unterschiedlicher Modellansätze und oben genannter Schwierigkeiten ist die bisherige Datenlage relativ heterogen. Weitere Studien mit standardisierten Parametern sind notwendig, um das wahre Potenzial der quantitativen KM-MRT in der Mammadiagnostik zu beleuchten.

Hochaufgelöste Hochfeld- und Ultrahochfeld-KM-MRT

Zur akkuraten Erfassung der Läsionsmorphologie als auch der Kontrastmittelkinetik ist sowohl eine hohe räumliche als auch zeitliche Auflösung der KM-MRT nötig. Aufgrund des bei 1,5 T zur Verfügung stehenden Signal-zu-Rausch(SNR)-Verhältnisses ist die mögliche räumliche und zeitliche Auflösung jedoch limitiert. Durch den Einsatz der parallelen Bildgebung und höherer Feldstärken können diese Limitationen überwunden und höhere Sensitivitäten und Spezifitäten der KM-MRT bei 3 T erreicht werden. Seit Kurzem stehen nun auch Ultrahochfeld-MRT-Scanner zur Verfügung. Durch das größere intrinsische SNR sind eine noch höhere Auflösung und auch funktionelle Bildgebung von Brusttumoren möglich. In einer aktuellen Studie evaluierten Pinker et al. [6] erstmals die klinische Anwendbarkeit der bilateralen KM-MRT der Brust bei 7 T an Patientinnen mit Brusttumoren. Die Autoren der Studie kamen zu dem Schluss, dass die bilaterale KM-MRT der Brust bei 7 T klinisch anwendbar ist und eine Brustkrebsdiagnostik mit hoher diagnostischer Genauigkeit (96,6 %), einem ausgezeichnetem Interrateragreement und einer exzellenten Bildqualität ermöglicht. Gruber et al. [19] verglichen Bildqualität, Kontrastmittelanfärbeverhalten und diagnostische Genauigkeit der bilateralen KM-MRT der Brust bei 7 und 3 T im selben Patientinnenkollektiv. Im Vergleich zu 3 T war eine signifikant bessere räumliche und zeitliche Auflösung möglich und es konnte eine exzellente Sensitivität und gute Spezifität von 100 und 91,67 % in der Brustkrebsdiagnostik erzielt werden.

Diffusionsgewichtete Bildgebung

Mit diffusionsgewichteten MR-Sequenzen („diffusion-weighted imaging“, DWI) wird die zufällige Bewegung von Wassermolekülen nichtinvasiv im Gewebe gemessen. Die gemessene Diffusivität des untersuchten Gewebes stellt so einen Surrogatmarker für die Mikrostruktur und Zelldichte dar und wird durch den „apparent diffusion coefficient“ (ADC)

quantifiziert. Die Erfassung von Veränderungen der Diffusionskapazität liefert Aufschluss über physiologische und pathologische Prozesse in unterschiedlichen Körperregionen. Generell weisen neoplastische Prozesse aufgrund ihrer erhöhten Zelldichte und des Fehlens intra- und extrazellulärer Membranen eine gestörte Diffusionskapazität und erniedrigte ADC-Werte auf. Durch Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik wie z. B. parallele Bildgebung, stärkere Gradientensysteme und Multikanalspulen konnten bisherige Limitationen (Suszeptibilitäts- und Atemartefakte) überwunden werden, und die DWI hat in der onkologischen Bildgebung Einzug gehalten.

Die Anwendung der DWI in der Brustkrebsdiagnostik ist von zahlreichen Studien bei vorwiegend bei 1,5 T und unter Verwendung verschiedener ADC-Schwellen- und b-Werte evaluiert worden [20]. Bogner et al. [20] verglichen unterschiedliche DWI-Schemata im Hinblick auf die Genauigkeit und Präzision des ADC-Werts und des DWI-Kontrast-zu-Rausch-Verhaltens für benigne und maligne Brustläsionen sowie gesundes Brustdrüsengewebe bei 3 T. In dieser Studie war bei 3 T eines DWI-Protokolls mit den b-Werten 50 und 850 s/mm^2 eine optimale Bestimmung des ADC und eine exzellente Differenzierung zwischen benignen und malignen Tumoren möglich. Aktuelle Studien legen nahe, dass mit der DWI auch unterschiedliche biologische Subtypen und invasive von nichtinvasiven Mammakarzinomen unterschieden werden können [21]. Eine weitere vielversprechende Applikation der DWI ist die Therapieverlaufskontrolle [18]. Es kann so das Therapieansprechen schon vor den in der KM-MRT sichtbaren morphologischen Veränderungen erfasst werden. In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse evaluierten Dorrius et al. [22] den Stellenwert der DWI in der Brustbildgebung. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die ADC-Werte durch die Wahl der jeweiligen b-Werte beeinflusst werden und empfehlen für eine akkurate Differenzierung von malignen und benignen Tumoren die Kombination $b = 0$ und $1,000 \text{ s}/\text{mm}^2$. Die DWI stellt

Radiologe 2016 · 56:612–621 DOI 10.1007/s00117-016-0129-3
 © Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

K. Pinker · M. A. Marino · A. Dr. Meyer-Baese · T. H. Helbich

Multiparametrische und molekulare Bildgebung von Brusttumoren mit MRT und PET-MRT

Zusammenfassung

Klinisches/methodisches Problem. Die Magnetresonanztomographie (MRT) der Brust ist ein etabliertes nichtinvasives bildgebendes Verfahren mit vielfältigen Indikationen. In den letzten Jahren wurden zahlreiche funktionelle MRT- und Positronenemissionstomographie (PET)-Parameter in der Brustbildgebung evaluiert, und ihre kombinierte Anwendung ist als multiparametrische Bildgebung definiert. Bisherige Daten legen nahe, dass die multiparametrische Bildgebung mit MRT und PET wertvolle Information über die Schlüsselprozesse der Krebsentstehung und Progression liefern und sowohl Diagnostik als auch Therapieplanung von Brustkrebs verbessern kann.

Radiologische Standardverfahren. Die multiparametrische und molekulare

Bildgebung der Brust umfasst derzeit die kontrastmittelverstärkte MRT (KM-MRT), diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) und Protonenspektroskopie (¹H-MRSI) sowie radiologisch-nuklearmedizinisch kombinierte Verfahren (PET-CT, MP-PET-MRT) unter Verwendung des Radiotracers Fluordesoxyglukose (FDG).

Methodische Innovationen. Die multiparametrischen Bildgebung der Brust kann bei unterschiedlichen Feldstärken durchgeführt werden (1,5–7 T). Die multiparametrische und molekulare Bildgebung in der Mammadiagnostik ist ein sich rapide entwickelndes Forschungsfeld mit neuen vielversprechenden Techniken wie der Natriumbildgebung (²³Na-MRT), der Phosphorspektroskopie (³¹P-MRSI), der Chemical-Exchange-Saturation-

Transfer (CEST)-, Blood-Oxygen-Level-Dependent (BOLD)- und der hyperpolarisierten MRT sowie neuen zielgerichteten Radiotracern.

Bewertung. In den letzten Jahren hat sich die multiparametrische und molekulare Bildgebung in der Mammadiagnostik etabliert. Die multiparametrische Bildgebung der Brust ist jedoch ein sich konstant weiter entwickelndes Forschungsfeld, deren Einfluss in den nächsten Jahren weiter zunehmen und so eine verbesserte Diagnose, Staging und zielgerichtete Therapie ermöglichen wird.

Schlüsselwörter

Brustkrebs · Krebsentstehung · Progression · Molekulare Bildgebung · Radiotracer · MRT · PET/MRT · Multiparametrische Bildgebung

Multiparametric and molecular imaging of breast tumors with MRI and PET/MRI

Abstract

Clinical/methodical issue. Magnetic resonance imaging (MRI) of the breast is an indispensable tool in breast imaging for many indications. Several functional parameters with MRI and positron emission tomography (PET) have been assessed for imaging of breast tumors and their combined application is defined as multiparametric imaging. Available data suggest that multiparametric imaging using different functional MRI and PET parameters can provide detailed information about the hallmarks of cancer and may provide additional specificity.

Standard radiological methods. Multiparametric and molecular imaging of the breast

comprises established MRI parameters, such as dynamic contrast-enhanced MRI, diffusion-weighted imaging (DWI), MR proton spectroscopy (¹H-MRSI) as well as combinations of radiological and MRI techniques (e. g. PET/CT and PET/MRI) using radiotracers, such as fluorodeoxyglucose (FDG).

Methodical innovations. Multiparametric and molecular imaging of the breast can be performed at different field-strengths (range 1.5–7 T). Emerging parameters comprise novel promising techniques, such as sodium imaging (²³Na MRI), phosphorus spectroscopy (³¹P-MRSI), chemical exchange saturation

transfer (CEST) imaging, blood oxygen level-dependent (BOLD) and hyperpolarized MRI as well as various specific radiotracers.

Achievements. Multiparametric and molecular imaging has multiple applications in breast imaging. Multiparametric and molecular imaging of the breast is an evolving field that will enable improved detection, characterization, staging and monitoring for personalized medicine in breast cancer.

Keywords

Breast cancer · Carcinogenesis · Progression · Molecular imaging · Radiotracers · MRI · PET/MRI · Multiparametric Imaging

einen vielversprechenden nichtinvasiven Biomarker in der Brustdiagnostik dar und kann jederzeit leicht in ein Standarduntersuchungsprotokoll integriert werden.

Derzeit werden mehrere neue Auswerteverfahren für die DWI untersucht, um noch mehr biologisch relevante Information zu erfassen:

- „*intravoxel incoherent motion*“ (IVIM): Neben der zufälligen Bewegung von Wassermolekülen im Gewebe trägt die Perfusion zum Signal in der DWI bei, welche mit IVIM

gemessen werden kann [23]. IVIM liefert wertvolle Information bzgl. Mikrostruktur und Vaskularisierung von Brustgewebe und Tumoren und hat so das Potenzial, zu einer verbesserten Diagnostik beizutragen.

- *Diffusionskurtosisbildung* (DKI): Die DKI quantifiziert die Abweichung der Gewebediffusivität von einer Normal- oder Gauß-Verteilung. Erste Ergebnisse lassen darauf schließen, dass mit der DKI noch höhere Sensitivitäts- und Spezifitätswerte in der Brustkrebsdetektion als mit

ADC-Werten erreicht werden kann [24].

- *Diffusionstensorbildung* (DTI): Die DTI liefert Information über die Wasserbewegung in 6 oder mehr Richtungen und kann diese daher noch genauer als die DWI charakterisieren. Die DTI misst 2 Parameter: mittlere Diffusivität (MD) und fraktionale Anisotropie (FA). Die MD beschreibt die durchschnittliche Anisotropie und die FA den Grad der Anisotropie. Durch die mittels DTI gemessenen Anisotropiewerte

ist eine Differenzierung benigner und maligner Tumoren möglich, ein eindeutiger Mehrwert der FA zum ADC konnte jedoch bisher nicht gezeigt werden [25, 26].

Protonen-MR-Spektroskopie

Die ^1H -MRSI erfasst nichtinvasiv ein chemisches Spektrum und liefert metabolische Informationen über Tumoren. In der Mammadiagnostik basiert der zusätzliche Wert der ^1H -MRSI auf der Detektion von Cholin(Cho)-Verbindungen bei 3,2 ppm, einem Biomarker für Zellmembranumsatz, welcher in malignen Tumoren typischerweise erhöht ist [27–29]. Die ^1H -MRSI bei 1,5 T ist zumeist auf die Single-Voxel-MRSI beschränkt und durch die relativ lange Untersuchungsdauer in der klinischen Anwendung limitiert. Gruber et al. [30] entwickelten ein 3-D- ^1H -MRSI-Untersuchungsprotokoll bei 3 T, mit dem ein großes Untersuchungsvolumen in kurzer Zeit (12–13 min) erfasst werden und in ein klinisches Routineprotokoll integriert werden kann. Die 3-D- ^1H -MRSI erlaubte eine exzellente Datenqualität und eine gute Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen. In einer aktuellen Metaanalyse evaluierten Baltzer et al. [31] die diagnostische Genauigkeit der ^1H -MRSI bei der Differenzierung maligner und benigner Brusttumoren. Die gepoolte Sensitivität und Spezifität betrug 73 und 88 % mit einer substanziellen Heterogenität der Sensitivität (42–100 %), jedoch lediglich geringen Unterschieden in der Spezifität. Die derzeitigen Limitationen der ^1H -MRSI liegen in der Diagnostik des duktales In-situ-Karzinoms (DCIS) und bei kleinen Brusttumoren. Die ^1H -MRSI kann auch bei der Beurteilung und Vorhersage des Therapieansprechens bei neoadjuvanter Chemotherapie hilfreich sein. Der initiale Cho-Wert und seine Veränderungen im Laufe der Therapie geben schon frühzeitig, d. h. bevor morphologische Veränderungen fassbar sind, Hinweise auf ein Therapieansprechen [32].

Natriumbildgebung

Ein weiterer vielversprechender bildgebender Biomarker ist die Natriumbildgebung (^{23}Na). Die ^{23}Na -MRT liefert Informationen über den physiologischen und biochemischen Zustand von Gewebe, und die Natriumkonzentration ist ein sensitiver Indikator für die Zell-/metabolische Integrität und die Ionenhomöostase [33, 34]. In normalen Zellen wird eine niedrige intrazelluläre Konzentration durch die Na⁺/K⁺-ATPase-Pumpe aufrecht erhalten. Die Na⁺/K⁺-ATPase-Pumpe befördert aktiv Natrium aus der Zelle gegen einen Konzentrationsgradienten, welcher durch die höhere extrazelluläre Natriumkonzentration gebildet wird. Bei neoplastischen Veränderungen kommt es zum Untergang von Zellmembranen und einem konsekutiven Versagen der Na⁺/K⁺-ATPase-Pumpe. Die ^{23}Na -MRT kann die resultierende erhöhte Natriumkonzentration erfassen und somit maligne Veränderungen detektieren. Ouwerkerk et al. [34, 35] untersuchten die ^{23}Na -MRT bei der Differenzierung maligner und benigner Brustläsionen und zeigten, dass eine erhöhte totale Natriumkonzentration von Brusttumoren ein mit Malignität assoziierter Zelllevelindikator ist und das Potenzial hat, die Spezifität der MRT zu erhöhen. Die ^{23}Na -MRT ist jedoch bei Feldstärken von 1,5 und 3 T lediglich eingeschränkt möglich. Zanic et al. [36] untersuchten die quantitative ^{23}Na -MRT bei 7 T. Die quantitative ^{23}Na -MRT bei 7 T ist mit einer guten Auflösung und Bildqualität innerhalb klinisch akzeptabler Untersuchungszeiten möglich und erlaubt eine gute Differenzierung benigner und maligner Brusttumoren ($p = 0,002$).

Phosphorspektroskopie (^{31}P -MRSI)

Die Phosphorspektroskopie (^{31}P -MRSI) misst die Bioenergetik des Gewebes und den Stoffwechsel von Membranphospholipiden, wobei die Signale der Phospholipidvorstufen und -kataboliten als bildgebende Biomarker für Tumorprogression und Therapieansprechen genutzt werden können [37, 38]. In-vitro als auch In-vivo- ^{31}P -MRSI-Studien zeig-

ten, dass erhöhte Phosphocholin(PC)/Phosphoethanolamin(PE)-Werte bei mehreren Krebsarten nachweisbar sind. Analog zur ^{23}Na -MRT ist die ^{31}P -MRSI jedoch bei Feldstärken von 1,5 und 3 T nur eingeschränkt möglich, während bei 7 T die ^{31}P -MRSI der Brust mit guter Auflösung und Bildqualität machbar ist. Maligne Brusttumoren weisen im Vergleich zu gesundem Gewebe höhere Werte von PC und PE auf, und die ^{31}P -MRSI hat das Potenzial, in Zukunft einen wichtigen bildgebenden Biomarker in der Charakterisierung und Therapieverlaufskontrolle bei Mammakarzinomen darzustellen.

Chemical-Exchange-Saturation-Transfer(CEST)-Bildgebung

Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) ist ein neuer vielversprechender MRT-Parameter, welcher die Visualisierung chemischer Austauschprozesse zwischen in Lösungen gebundenen Protonen und umgebenden Wassermolekülen erlaubt [39]. Erste Ergebnisse lassen darauf schließen, dass mithilfe endogener CEST basierend auf der Information des Amid-proton-transfer(APT)-Effekts sowohl eine Unterscheidung zwischen malignen und benignen Tumoren als auch gesundem Gewebe möglich ist [40]. Im Tiermodell wurden auch andere CEST-Kontraste untersucht. So ist beispielsweise durch Bildgebung des Amid-, Amin- und Aliphatsignals (aaCEST) eine nichtinvasive Differenzierung von apoptotischen und nekrotischen bzw. apoptotischen und/oder nekrotischen Tumorebenen und aktivem Tumor möglich [41]. Nach intravenöser Applikation von Glukose kann mit CEST-(glucoCEST)-ähnlicher FDG-PET eine nichtinvasive Evaluation des Gewebsglukosestoffwechsels vorgenommen werden [42]. Es sind jedoch weitere Studien notwendig, um das wahre Potenzial der CEST-Bildgebung in der Mammadiagnostik zu erforschen.

Blood-Oxygen-Level-Dependent(BOLD)-MRT

Die Tumorphoxie ist ein charakteristisches Merkmal solider Tumoren und

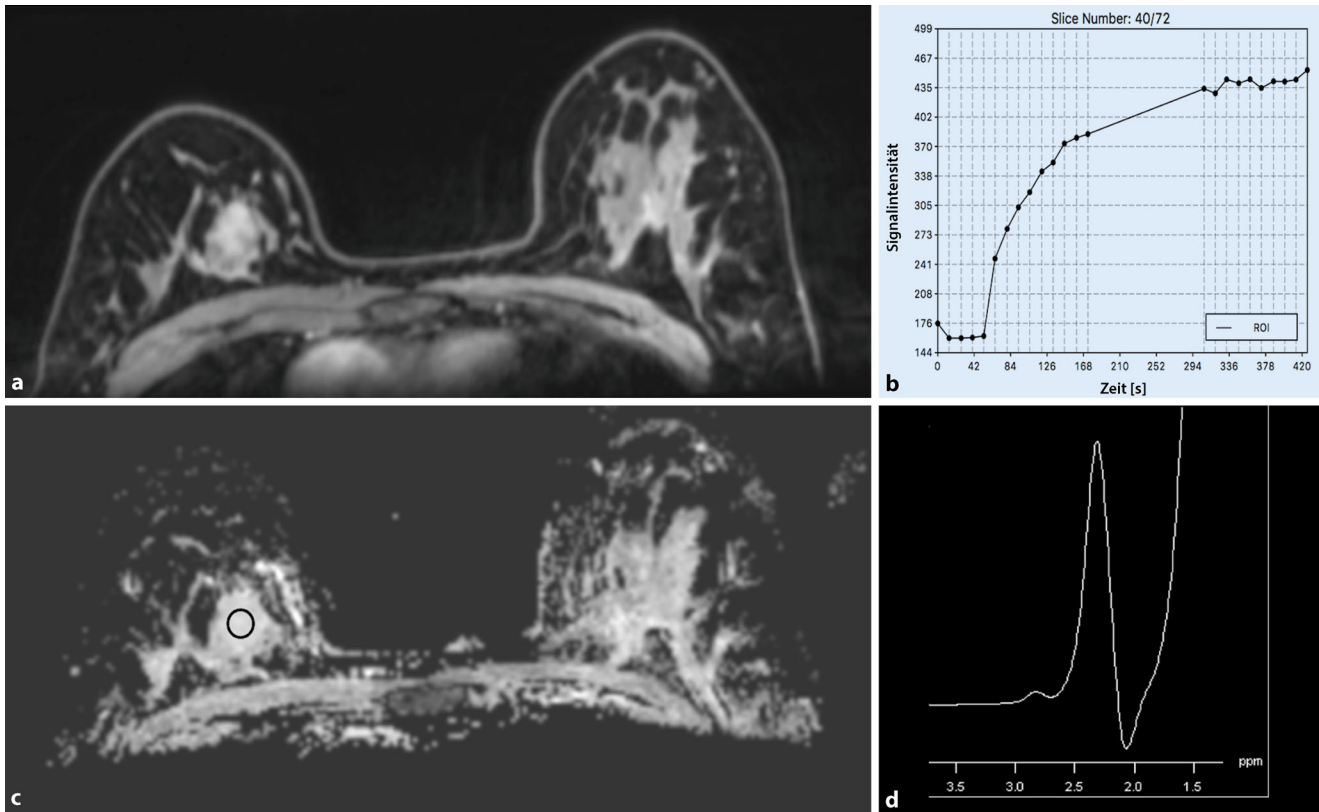


Abb. 1 ▲ Multiparametrische MRT mit KM-MRT, DWI und ^1H -MRSI bei 3 T. 49-jährige Patientin mit einem Fibroadenom der Mamma rechts in der 2-Uhr-Achse. **a** Die lobulierte Herdläsion mit nicht enhancingen Septierungen weist in **b** ein kontinuierliches KM-Enhancement auf. Die Herdläsion zeigt in **c** keine eingeschränkte Diffusivität. Die ADC-Werte betragen $1,76 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. **d** In der 3-D- ^1H -MRSI zeigt sich kein Cholinpeak. Die Läsion kann eindeutig als benigne (BI-RADS 2) gewertet werden. KM Kontrastmittel, DWI diffusionsgewichtete Bildgebung, ^1H -MRSI Protonenspektroskopie, ADC „apparent diffusion coefficient“, BI-RADS Breast Imaging Reporting and Data System

ist mit Tumorprogression, Angiogenese, Therapieresistenz, Lokalrezidiven und Fernmetastasierung assoziiert. Mit der BOLD-MRT oder der intrinsischen suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung steht eine nichtinvasive Methode zur indirekten Messung von Tumorperfusion und Hypoxie zur Verfügung [43]. Erste Ergebnisse lassen darauf schließen, dass mithilfe der BOLD-MRT nichtinvasiv die Tumorphoxie in Brusttumoren erfasst werden und als bildgebender Biomarker in der Verlaufskontrolle bei neoadjuvanter Therapie genutzt werden kann [44, 45].

Hyperpolarisierte(HP)-MRSI

Die hyperpolarisierte(HP)-MRSI ist eine der neuesten Entwicklungen in der molekularen Bildgebung. Die HP-MRSI erlaubt eine schnelle, strahlenfreie, nichtinvasive Evaluation des Tumormetabolis-

mus unter Verwendung exogener hyperpolarisiert Substrate [46].

Da in der konventionellen ^1H -MRT das zur Verfügung stehende Signal von Elektronen- und Kernspins relativ gering ist, ist die ^1H -MRT entsprechend wenig empfindlich. Durch neuartige Hyperpolarisationsverfahren kann das zu Verfügung stehende Signal um das bis zu 100.000-fache gesteigert werden und ermöglicht völlig neue Anwendungen der MRT in der Tumordiagnostik. In mehreren aktuellen experimentellen und wenigen translationalen Studien konnten HP- ^{13}C -markierte Substanzen erfolgreich polarisiert werden und eine Steigerung des nuklearen ^{13}C -MR Signals (<50.000 -fache bei 3 T) sowohl der Substanzen als auch der resultierenden Stoffwechselprodukte erreicht werden. Die HP- ^{13}C -Substanzen wurden in den lebenden Organismus injiziert und ihr Metabolismus in Echtzeit mithilfe des

„chemical shift imaging“ (CSI) dargestellt. Es gibt bisher keine spezifische klinische Anwendung der HP-MRSI in der Brustdiagnostik. Mehrere präklinische und translationale Studien bei anderen Tumoren wie in Prostata, Niere und Hirn legen nahe, dass diese Technik in der Brustkrebsdiagnostik und der Therapieverlaufskontrolle in Zukunft Anwendung finden kann [47].

Multiparametrische MRT

Der kombinierte Einsatz unterschiedlicher MRT-Techniken wie KM-MRT, DWI und ^1H -MRS wird als MP-MRT definiert. Durch den kombinierten Einsatz zweier MRT-Parameter wie der KM-MRT und der DWI ist eine signifikante Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit möglich. In den bisherigen Studien wurden jedoch unterschiedliche Möglichkeiten der Kombination dieser 2

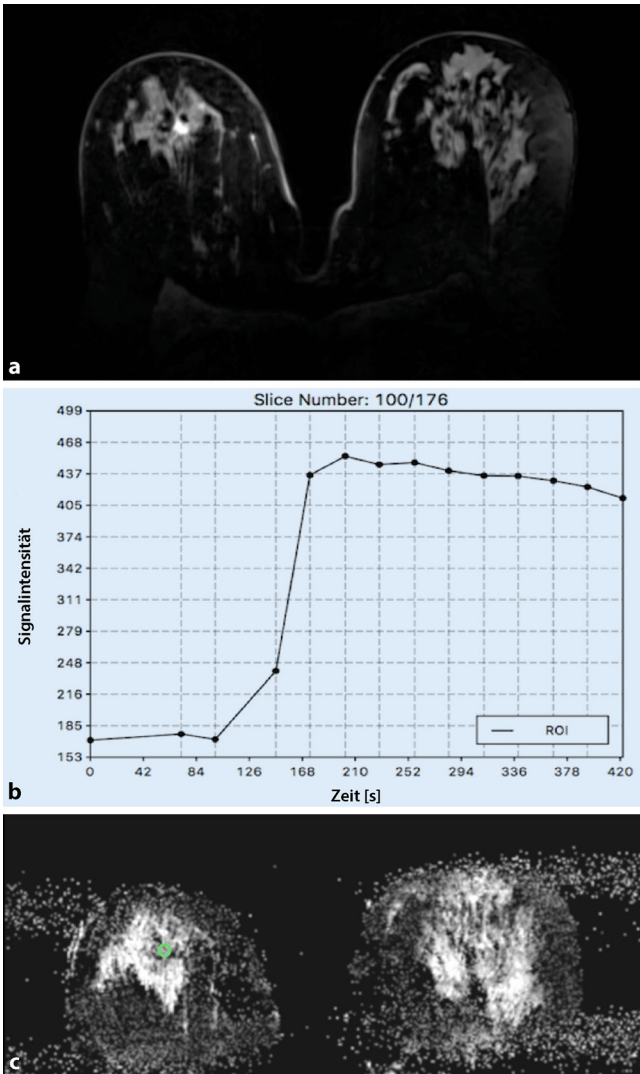


Abb. 2 ◀ Hochauflösende MP-MRT mit KM-MRT und DWI bei 7 Tesla. 45-jährige Patientin mit einem invasiv duktalem Mammkarzinom G3 retromammillär in der Mamma rechts. **a** Die 0,7 cm irregulär konfigurierte und berandete Herdläsion zeigt ein in **b** initial kräftiges Enhancement mit anschließendem „wash-out“ (BI-RADS 5). **c** Die Herdläsion zeigt eine eingeschränkte Diffusivität, wobei die ADC-Werte $0,844 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ betragen. *MP* multiparametrisch, *KM* Kontrastmittel, *DWI* diffusionsgewichtete Bildgebung, *BI-RADS* Breast Imaging Reporting and Data System, *ADC* „apparent diffusion coefficient“

MR-Parameter verwendet, und es besteht bisher kein Konsensus, wie die jeweilige einzigartige Information der KM-MRT und der DWI zu kombinieren ist. Um das Dilemma zu lösen, entwickelten Pinner et al. [48] ein Auswertungsschema, welches die ADC-Schwellenwerte an die vergebene BI-RADS-Klassifikation (Breast Imaging Reporting and Data System) adaptiert und verglichen dieses mit den bisher publizierten Kombinationsvorschlägen. Durch diese BI-RADS-adaptierte kombinierte Auswertung der KM-MRT und DWI konnte die ausgezeichnete Sensitivität der KM-MRT bei gleichzeitiger signifikanter Steigerung der Spezifität erhalten werden ($p = 0,001$). Die BI-RADS-adaptierte kombinierte Auswertung der KM-MRT und DWI erlaubt eine signifikante Steigerung der diagnostischen Genauigkeit

und kann in der klinischen Routine leicht und schnell integriert werden.

Ein weiterer Ansatz wurde von Baltzer et al. [49] unter Verwendung eines Summenscores vorgestellt, wobei auch hier eine signifikant verbesserte Spezifität im Vergleich zur KM-MRT möglich war. In einer aktuellen Studie wurde die MP-MRT der Brust mit 3 MRT-Parametern (KM-MRT, DWI, 3-D- ^1H -MRSI, **Abb. 1**) durchgeführt. Durch die MP-MRT mit 3 MRT-Parametern konnte bei exzellenter Sensitivität die Spezifität signifikant weiter gesteigert werden. Die MP-MRT mit 3 MRT-Parametern war der alleinigen KM-MRT sowie der MP-MRT mit 2 Parametern überlegen. Kürzlich wurde das Konzept der multiparametrischen Bildgebung auch in die Ultraschall-MRT implementiert [50]. Die multiparametrische MRT mit KM-MRT

und DWI bei 7 T erzielte eine Sensitivität und Spezifität von 100 und 88 %, wobei diese signifikant besser als die KM-MRT oder DWI alleine war (**Abb. 2**), und es hätten so 75 % aller Biopsien vermieden werden können ($p = 0,031$). Schmitz et al. [51] evaluierten die multiparametrische MRT der Brust mit 3 Parametern (KM-MRT, DWI, ^31P -MRSI) bei 7 T zur Charakterisierung von Brusttumoren. Die multiparametrische MRT der Brust mit 3 Parametern bei 7 T ist klinisch anwendbar und konnte einen Zusammenhang zwischen ADC und Tumorgrad sowie ^31P -MRSI und mitotischer Aktivität zeigen.

Positronenemissionstomographie (PET)-Computertomographie (CT)

Die PET-CT ist ein nichtinvasives nuklearmedizinisches bildgebendes Verfahren, welches die Darstellung physiologischer und pathologischer Prozesse in einem Scansvolumen unter Verwendung von Radiotracer ermöglicht. Der gebräuchlichste Radiotracer ist 2-Deoxy-2- (^{18}F) fluoro-D-glucose (^{18}F -FDG) [52]. Die ^{18}F -FDG-PET erlaubt eine Darstellung des Gewebsglukosestoffwechsels, welcher in neoplastischen Prozessen typischerweise erhöht und in der onkologischen Bildgebung integriert ist. Die ^{18}F -FDG-PET-CT wurde in mehreren Studien in der Brustbildgebung evaluiert. Derzeit kommt der ^{18}F -FDG-PET-CT eine Bedeutung beim Staging von lokal fortgeschrittenem, metastatischem oder rezidivierendem Brustkrebs, bei der Therapieverlaufskontrolle und bei axillärer Metastasierung eines lokal fortgeschrittenem Brustkrebs zu. Aufgrund der eingeschränkten Fähigkeit, kleine Läsionen detektieren zu können, wird die Ganzkörper- ^{18}F -FDG-PET-CT derzeit nicht zur primären Evaluation suspekter Brusttumoren oder zum initialen lokalen Staging empfohlen [53–55]. In einer aktuellen Studie verglichen Magometschnigg et al. [56] die diagnostische Genauigkeit der ^{18}F -FDG-PET-CT und KM-MRT bei 3 T bei der Diagnostik von Brusttumoren. ^{18}F -FDG-PET-CT und KM-MRT wiesen eine idente diagnostische Genauigkeit von 93 % auf

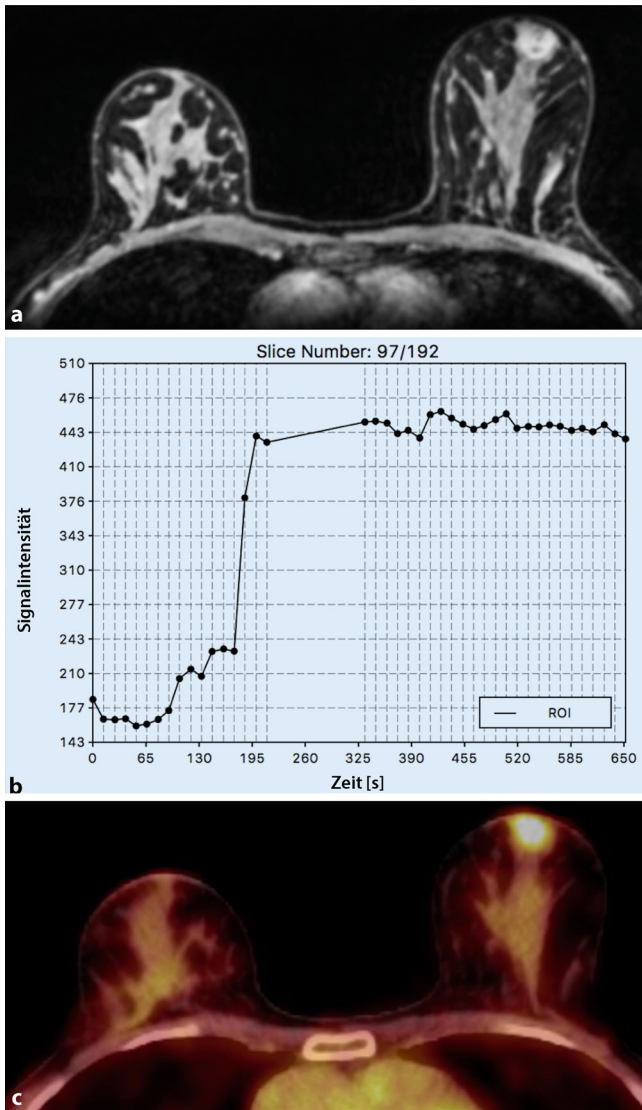


Abb. 3 ◀ ^{18}F -FDG-PET-CT vs. KM-MRT. 46-jährige Patientin mit einem invasiv duktalem Mammakarzinom G3 retromammillär in der Mamma links. **a** Die 1,2 cm runde und irregulär beirandete Herdläsion zeigt ein **b** initial kräftiges Enhancement mit anschließendem Plateau (BI-RADS 5). **c** In der ^{18}F -FDG-PET-CT ist die Läsion deutlich ^{18}F -FDG-avid mit einem SUV_{max} von 4,4. Die Läsion wurde mit beiden Modalitäten richtig-positiv beurteilt. ROI „region of interest“, ^{18}F -FDG-PET-CT ^{18}F -Fluoresoxyglucose-Positronen-emissionstomographie-Computer-tomographie, KM Kontrastmittel, BI-RADS Breast Imaging Reporting and Data System, SUV „standardized uptake value“

(◻ **Abb. 3**). In Läsionen <10 mm sinkt die diagnostische Genauigkeit sowohl der ^{18}F -FDG-PET-CT als auch der KM-MRT auf 91 %. In Läsionen <10 mm ist die KM-MRT bei 3 T sensitiver, jedoch weniger spezifisch als die ^{18}F -FDG-PET-CT. Die Autoren folgerten, dass die ^{18}F -FDG-PET-CT eine alternative Bildgebung bei Patientinnen, die sich keiner KM-MRT unterziehen können, darstellt.

MP-PET-MRT

Um die jeweilige Limitation der morphologischen und funktionellen Bildgebung von MRT und PET zu überwinden, wurden simultane Hybridbildgebungssysteme wie die PET-MRT entwickelt und in der Klinik implementiert. Pinker et al.

[8] untersuchten den Stellenwert der MP- ^{18}F -FDG-PET-MRT mit KM-MRT, DWI und ^1H -MRSI bei der Detektion und Charakterisierung von Brusttumoren bei 3 T. Es konnte gezeigt werden, dass die MP- ^{18}F -FDG-PET-MRT unter Verwendung aller Parameter eine verbesserte Differenzierung benigner und maligner Brusttumoren ermöglicht und unnötige Brustbiopsien signifikant verringern kann.

Spezifische Radiotracer

Bis heute werden nukleare Bildgebungsmethoden wie die PET-CT oder die Positronenemissionsmammographie (PEM) und auch kombinierte Methoden wie die PET-CT und PET-MRT der Brust meist unter Verwendung des rela-

tiv unspezifischen Radiotracers ^{18}F -FDG durchgeführt. Es sind jedoch zahlreiche spezifische Radiotracer in Entwicklung und kommen auch schon in die Brustbildgebung zum Einsatz (◻ **Abb. 4**).

Tumorhypoxie

Mit dem Hypoxietracer ^{18}F -FMISO steht somit ein potenzieller weiterer bildgebender Biomarker für das Tumoringradung und die Erfassung des Therapieansprechens zur Verfügung. Erste Ergebnisse legen nahe, dass die ^{18}F -FMISO-PET-CT die Prädiktion einer primären Resistenz östrogenrezeptorpositiver Tumoren zur endokrinen Therapie erlaubt [57] und so als eine effektive Methode in der Therapieverlaufskontrolle bei primärer endokriner Therapie eingesetzt werden kann.

Apoptose

Der Apoptose kommt eine wichtige Rolle bei der Tumorgenese und Progression zu. Nach Einleitung der Apoptose wird eine Kaskade enzymatischer Prozesse in Gang gesetzt, die eine geregelte Zellzerstörung ermöglicht. Die Aktivierung von Kaspasen verursacht die Externalisation von Phosphatidylserin (PS), welches üblicherweise nur auf der Innenseite der Zellmembran vorhanden ist. Das Protein Annexin V bindet an PS mit hoher Affinität und ist ein Apoptosemarker. Annexin V wurde bereits mit einer Vielzahl radioaktiver Substanzen für den Einsatz in der Single-photon-emission-computed-tomography (SPECT)- und PET-Bildgebung markiert. In letzter Zeit wurden auch vielversprechende Apoptosemarker für die MRT, optische Bildgebung und den Ultraschall entwickelt [58].

Zellproliferation

Das Thymidinanalogon 3-deoxy-3-[^{18}F]fluorothymidin (^{18}F -FLT) akkumuliert durch Zellproliferation. Seine Akkumulation wird durch Thymidinkinase 1, die Aktivierung des Thymidin-Salvage-Pathways und die Expression von Nukleosidtransportern reguliert und spiegelt die DNA-Synthese wider. ^{18}F -FLT als ein weiterer bildgebender Biomarker hat bereits vielversprechende

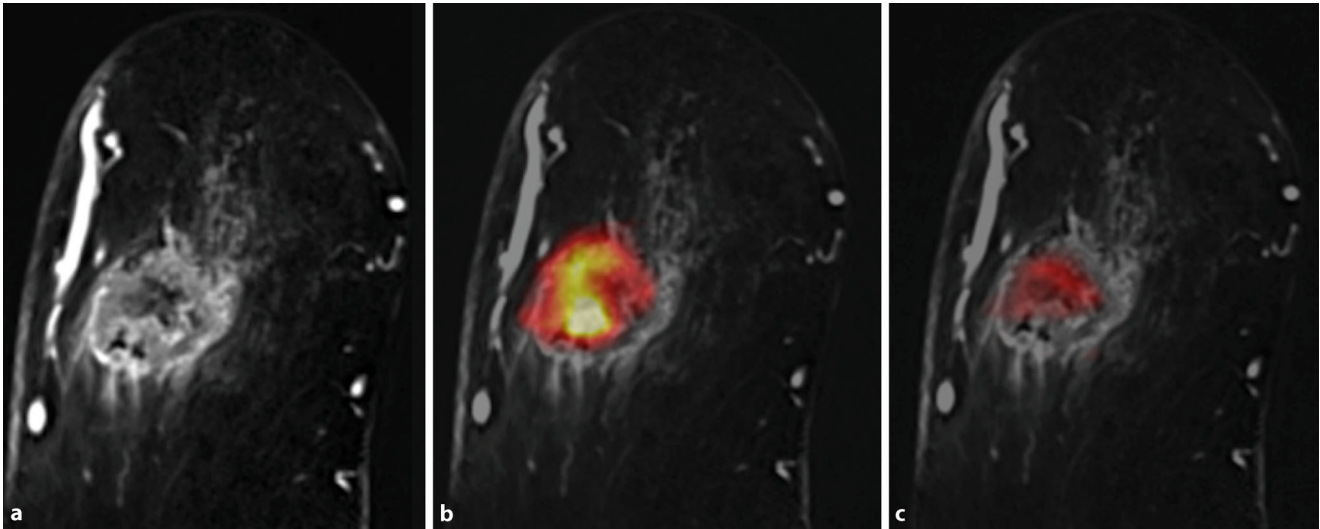


Abb. 4 ▲ Kombinierte ^{18}F -FDG- ^{18}F -FMISO-PET-MRT. 57-jährige Patientin mit einem invasiven duktalem Mammakarzinom G3 retromammillär rechts. **a** In der kombinierten ^{18}F -FDG- ^{18}F -FMISO-PET-MRT ist eine irregulär konfigurierende und berandete heterogen enhancing Läsion deutlich zu erkennen. **b** ^{18}F -FDG-avide Zeichen im Sinne einer gesteigerten Glykolyse als Hinweis auf Malignität. **c** Zusätzlich zeigt die Läsion zentral eine ^{18}F -FMISO-Akkumulation hinweisend auf eine Tumorphoxie. *FDG* Fluordesoxyglukose, *FMISO* Fluoro-Misonidazol, *PET* Positronenemissionstomographie

Ergebnisse in der Therapieverlaufskontrolle im Tumor-Maus-Modell gezeigt und wird nun in mehreren klinischen Studien evaluiert [59].

Rezeptorbildgebung

Zirka 70 % aller Mammakarzinome zeigen eine Überexpression von Östrogenrezeptoren, wodurch die gezielte endokrine Therapie im neo-/adjuvanten und metastasiertem Setting eine attraktive Therapieoption darstellt. Die PET mit $^{16}\alpha$ - ^{18}F -fluoro- $^{17}\beta$ -estradiol (^{18}F -FES) ermöglicht eine nichtinvasive Erfassung und Quantifizierung der Östrogenrezeptorexpression in Primärtumor und Metastase und liefert wertvolle Informationen über das Ansprechen bei endokriner Therapie. Die ^{18}F -FES-PET-CT kann somit die therapeutische Entscheidungsfindung erleichtern und das therapeutische Vorgehen verbessern [60].

Das Human-epidermal-growth-factor-receptor-2 (HER2/neu)-Onkogen, auch bekannt als erbB2 oder HER2 kodiert für einen transmembranen Tyrosinkinase-Rezeptor, welcher eine Schlüsselrolle bei der Regulation des Zellwachstums spielt. Eine Überexpression von HER2/neu in Mammakarzinomen ist mit einem aggressiven bio-

logischen Verlauf und einer deutlich ungünstigeren Prognose assoziiert. Eine Überexpression des HER2-Gens weisen 20–25 % aller Brustkrebspatienten auf, welches als Zielstruktur für eine spezifische Therapie mit dem monoklonalen Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab und Tyrosinkinaseinhibitoren wie Lapatinib dient. Der Nachweis von HER2/neu kann entweder mit klassischer Immunhistochemie (IHC) oder durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) erfolgen. Ein weiterer Ansatz zur Erfassung des Her2-Rezeptorstatus ist die zielgerichtete PET-CT-Bildgebung mit radioaktiv markiertem Trastuzumab. In ersten Tierexperimenten bewiesen Smith-Jones et al. [61] sowohl die Möglichkeit der nichtinvasiven Messung der HER2-Expression mit einem ^{68}Ga -markierten Fragment von Trastuzumab II als auch die therapieinduzierte Änderung der HER2-Expression. In ersten klinischen PET-CT-Studien mit ^{64}Cu -DOTA-Trastuzumab konnte die ^{64}Cu -DOTA-Trastuzumab-PET-CT sowohl den Primärtumor als auch Metastasen mit hoher Sensitivität detektieren und hat somit das Potenzial, HER2-zielgerichtete Therapiestrategien zu optimieren [62].

Ausblick

In den letzten Jahren hat sich die multiparametrische Bildgebung in der Mammadiagnostik etabliert. Die multiparametrische Bildgebung der Brust umfasst sowohl bereits etablierte MRT-Parameter wie DWI, MRSI, nuklearmedizinische Verfahren wie PET als auch kombinierte Techniken wie PET-CT und PET-MRT. Zusätzlich werden sowohl neue MRT-Parameter und Techniken wie ^{23}Na -MRI, ^{31}P -MRSI, CEST, BOLD, hyperpolarisierte MRT als auch spezifische Radiotracer entwickelt und in der Brustkrebsdiagnostik evaluiert. Die multiparametrische Bildgebung der Brust ist ein sich konstant weiter entwickelndes Forschungsfeld, deren Einfluss in den nächsten Jahren weiter zunehmen und so eine verbesserte Diagnose, Staging und zielgerichtete Therapie ermöglichen wird.

In den letzten Jahren hat sich die multiparametrische und molekulare Bildgebung in der Mammadiagnostik etabliert. Die multiparametrische Bildgebung der Brust ist jedoch ein sich konstant weiter entwickelndes Forschungsfeld, deren Einfluss in den nächsten Jahren weiter zunehmen und so eine verbesserte Diagnose, Staging und zielgerichtete Therapie ermöglichen wird.

Fazit für die Praxis

- Die dynamische kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie (KM-MRT) der Brust ist ein etabliertes nichtinvasives bildgebendes Verfahren in der Brustkrebsdiagnostik mit zahlreichen Indikationen und einer ausgezeichneten Sensitivität (89–100 %) und guten Spezifität (81–97 %).
- Die KM-MRT liefert vorwiegend morphologische und bis zu einem gewissen Grad auch funktionelle Information über Perfusion und Gefäßpermeabilität von Tumoren.
- In den letzten Jahren wurden zahlreiche funktionelle MRT- und PET-Parameter in der Brustbildgebung evaluiert.
- Ihre kombinierte Anwendung ist als multiparametrische Bildgebung definiert.
- Die multiparametrische Bildgebung zielt auf die Darstellung, Beschreibung und Quantifizierung biologischer, physiologischer und pathologischer Prozesse auf zellulärer und molekularer Ebene ab.
- Bereits etablierte und neue MRT-Parameter umfassen diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI), MR-Spektroskopie (MRSI), Natriumbildgebung (²³Na-MRT), Chemical-Exchange-Saturation-Transfer(CEST)-Bildgebung, Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) und hyperpolarierte MRT.
- Es kommen nuklearmedizinische und Kombinationsverfahren wie PET, PET-CT, PET-MRT sowie verschiedene spezifische Radiotracer zum Einsatz.
- Die multiparametrische und molekulare Bildgebung mit MRT und PET liefert wertvolle Informationen über die Schlüsselprozesse der Krebsentstehung und Progression.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. T. H. Helbich, MBA, MSc

Division für Molekulare und Gender Bildgebung, Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Währinger Gürtel 18–20,
1090 Wien, Österreich
thomas.helbich@meduniwien.ac.at

Danksagung. Ich möchte meiner Lektorin Fr. Erdmuth Pinker für ihre jahrelange Unterstützung danken.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Pinker, M. A. Marino, A. Meyer-Baese, Prof. Dr. MBA und MScT. H. Helbich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Es handelt sich hierbei um einen Review Artikel. Die hier zusammengefassten Arbeiten entsprechen den ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ et al (2010) Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 46(8):1296–1316
2. Pinker K, Grabner G, Bogner W, Gruber S, Szomolanyi P, Trattinig S et al (2009) A combined high temporal and high spatial resolution 3 Tesla MR imaging protocol for the assessment of breast lesions: initial results. *Invest Radiol* 44(9):553–558
3. Pinker-Domenig K, Bogner W, Gruber S, Bickel H, Duffy S, Scherthaner M et al (2011) High resolution MRI of the breast at 3T: which BI-RADS(R) descriptors are most strongly associated with the diagnosis of breast cancer? *Eur Radiol* 22:322
4. Pinker K, Bickel H, Helbich T, Gruber S, Dubsy P, Pluschnig U et al (2013) Combined contrast enhanced magnetic resonance and diffusion weighted imaging reading adapted to the "Breast Imaging Reporting and Data System" for multiparametric 3T imaging of breast lesions. *Eur Radiol* 23:1791
5. Pinker K, Bogner W, Baltzer P, Gruber S, Bickel H, Brueck B et al (2014) Improved diagnostic accuracy with multiparametric magnetic resonance imaging of the breast using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging, and 3-dimensional proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Invest Radiol* 49(6):421–430
6. Pinker K, Bogner W, Baltzer P, Trattinig S, Gruber S, Abeyakoon O et al (2014) Clinical application of bilateral high temporal and spatial resolution dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast at 7T. *Eur Radiol* 24(4):913–920
7. Pinker K, Stadlbauer A, Bogner W, Gruber S, Helbich TH (2010) Molecular imaging of cancer: MR spectroscopy and beyond. *Eur J Radiol* 81:566
8. Pinker K, Bogner W, Baltzer P, Karanikas G, Magometschnigg H, Brader P et al (2014) Improved differentiation of benign and malignant breast tumors with multiparametric 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography magnetic resonance imaging: a feasibility study. *Clin Cancer Res* 20(13):3540–3549
9. Hanahan D, Weinberg RA (2000) The hallmarks of cancer. *Cell* 100(1):57–70
10. Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144(5):646–674
11. Kuhl C (2007) The current status of breast MR imaging – Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology* 244(2):356–378
12. Kuhl CK (2007) Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology* 244(3):672–691
13. Kuhl CK, Miellecarek P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J et al (1999) Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 211(1):101–110
14. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA (2013) ACR BI-RADS® Atlas, breast imaging reporting and data system, 5. Aufl. American College of Radiology, Reston
15. Tofts PS, Berkowitz B, Schnall MD (1995) Quantitative analysis of dynamic Gd-DTPA enhancement in breast tumors using a permeability model. *Magn Reson Med* 33(4):564–568
16. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV et al (1999) Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 10(3):223–232
17. Huang W, Tudorica LA, Li X, Thakur SB, Chen Y, Morris EA et al (2011) Discrimination of benign and malignant breast lesions by using shutter-speed dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 261(2):394–403
18. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP et al (2013) Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 105(5):321–333
19. Gruber S, Pinker K, Zaric O, Minarikova L, Chmelik M, Baltzer P et al (2014) Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of breast tumors at 3 and 7T: a comparison. *Invest Radiol* 49(5):354–362
20. Bogner W, Gruber S, Pinker K, Grabner G, Stadlbauer A, Weber M et al (2009) Diffusion-weighted MR for differentiation of breast lesions at 3.0T: How does selection of diffusion protocols affect diagnosis? *Radiology* 253(2):341–351

21. Bickel H, Pinker-Domenig K, Bogner W, Spick C, Bago-Horvath Z, Weber M et al (2015) Quantitative apparent diffusion coefficient as a noninvasive imaging biomarker for the differentiation of invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ. *Invest Radiol* 50(2):95–100
22. Dorrius MD, Dijkstra H, Oudkerk M, Sijens PE (2014) Effect of b value and pre-admission of contrast on diagnostic accuracy of 1.5-T breast DWI: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 24(11):2835–2847
23. LeBihan D (1990) IVIM method measures diffusion and perfusion. *Diagn Imaging* 12(6):133–136
24. Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, Lu H, Kaczynski K (2005) Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 53(6):1432–1440
25. Partridge SC, Murthy RS, Ziadloo A, White SW, Allison KH, Lehman CD (2010) Diffusion tensor magnetic resonance imaging of the normal breast. *Magn Reson Imaging* 28(3):320–328
26. Partridge SC, Ziadloo A, Murthy R, White SW, Peacock S, Eby PR et al (2010) Diffusion tensor MRI: preliminary anisotropy measures and mapping of breast tumors. *J Magn Reson Imaging* 31(2):339–347
27. Bartella L, Huang W (2007) Proton (1H) MR spectroscopy of the breast. *Radiographics* 27(Suppl 1):S241–S252
28. Pinker K, Stadlbauer A, Bogner W, Gruber S, Helbich TH (2012) Molecular imaging of cancer: MR spectroscopy and beyond. *Eur J Radiol* 81(3):566–577
29. Sardanelli F, Fausto A, Podo F (2008) MR spectroscopy of the breast. *Radiol Med* 113(1):56–64
30. Gruber S, Debski BK, Pinker K, Chmelik M, Grabner G, Helbich T et al (2011) Three-dimensional proton MR spectroscopic imaging at 3T for the differentiation of benign and malignant breast lesions. *Radiology* 261(3):752–761
31. Baltzer PA, Dietzel M (2013) Breast lesions: diagnosis by using proton MR spectroscopy at 1.5 and 3.0T—systematic review and meta-analysis. *Radiology* 267(3):735–746
32. Jagannathan NR, Kumar M, Seenu V, Choshic O, Dwivedi SN, Julka PK et al (2001) Evaluation of total choline from in-vivo volume localized proton MR spectroscopy and its response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Br J Cancer* 84(8):1016–1022
33. Madelin G, Regatte RR (2013) Biomedical applications of sodium MRI in vivo. *J Magn Reson Imaging* 38:511
34. Ouwerkerk R, Jacobs MA, Macura KJ, Wolff AC, Stearns V, Mezban SD et al (2007) Elevated tissue sodium concentration in malignant breast lesions detected with non-invasive ²³Na MRI. *Breast Cancer Res Treat* 106(2):151–160
35. Ouwerkerk R, Bleich KB, Gillen JS, Pomper MG, Bottomley PA (2003) Tissue sodium concentration in human brain tumors as measured with ²³Na MR imaging. *Radiology* 227(2):529–537
36. Zaric O, Pinker K, Zbyn S, Strasser S, Robinson S, Minarikova L et al (2016) Quantitative sodium MR imaging at 7 tesla – initial results and comparison with diffusion-weighted imaging in patients with breast tumors. *Radiology* doi:10.1148/radiol.2016151304
37. Klomp DW, Bank BL van de, Raaijmakers A, Korteweg MA, Possanzini C, Boer VO et al (2011) 31P MRSI and 1H MRS at 7T: initial results in human breast cancer. *NMR Biomed* 24(10):1337–1342
38. Wijnen JP, Kemp WJ van der, Luttje MP, Korteweg MA, Luijten PR, Klomp DW (2011) Quantitative (31) P magnetic resonance spectroscopy of the human breast at 7T. *Magn Reson Med* 68:339
39. Schmitt B, Trattng S, Schlemmer HP (2012) CEST-imaging: A new contrast in MR-mammography by means of chemical exchange saturation transfer. *Eur J Radiol* 81(Suppl 1):S144–6
40. Klomp DW, Dula AN, Arlinghaus LR, Italiaander M, Dortch RD, Zu Z et al (2013) Amide proton transfer imaging of the human breast at 7T: development and reproducibility. *NMR Biomed* 26(10):1271–1277
41. Desmond KL, Moosvi F, Stanisz GJ (2014) Mapping of amide, amine, and aliphatic peaks in the CEST spectra of murine xenografts at 7T. *Magn Reson Med* 71(5):1841–1853
42. Nasrallah FA, Pages G, Kuchel PW, Golay X, Chuang KH (2013) Imaging brain deoxyglucose uptake and metabolism by glucoCEST MRI. *J Cereb Blood Flow Metab* 33(8):1270–1278
43. Rakow-Penner R, Daniel B, Glover GH (2010) Detecting blood oxygen level-dependent (BOLD) contrast in the breast. *J Magn Reson Imaging* 32(1):120–129
44. Rahbar H, Partridge SC (2016) Multiparametric MR imaging of breast cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 24(1):223–238
45. Jiang L, Weatherall PT, McColl RW, Tripathy D, Mason RP (2013) Blood oxygenation level-dependent (BOLD) contrast magnetic resonance imaging (MRI) for prediction of breast cancer chemotherapy response: a pilot study. *J Magn Reson Imaging* 37(5):1083–1092
46. Brindle KM, Bohndiek SE, Gallagher FA, Kettunen MI (2011) Tumor imaging using hyperpolarized ¹³C magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 66(2):505–519
47. Kurhanewicz J, Bok R, Nelson SJ, Vigneron DB (2008) Current and potential applications of clinical ¹³C MR spectroscopy. *J Nucl Med* 49(3):341–344
48. Pinker K, Bickel H, Helbich TH, Gruber S, Dubsy P, Pluschnig U et al (2013) Combined contrast-enhanced magnetic resonance and diffusion-weighted imaging reading adapted to the “Breast Imaging Reporting and Data System” for multiparametric 3-T imaging of breast lesions. *Eur Radiol* 23(7):1791–1802
49. Baltzer A, Dietzel M, Kaiser CG, Baltzer PA (2016) Combined reading of Contrast Enhanced and Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging by using a simple sum score. *Eur Radiol* 26(3):884–891. doi: 10.1007/s00330-015-3886-x. Epub 2015 Jun 27.
50. Pinker K, Baltzer P, Bogner W, Leithner D, Trattng S, Zaric O et al (2015) Multiparametric MR imaging with high-resolution dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging at 7T improves the assessment of breast tumors: a feasibility study. *Radiology* 276:360
51. Schmitz AM, Veldhuis WB, Menke-Pluijmers MB, Kemp WJ van der, Velden TA van der, Kock MC et al (2015) Multiparametric MRI with dynamic contrast enhancement, diffusion-weighted imaging, and ³¹-phosphorus spectroscopy at 7T for characterization of breast cancer. *Invest Radiol* 50(11):766–771
52. Lebron L, Greenspan D, Pandit-Taskar N (2015) PET imaging of breast cancer: role in patient management. *PET Clin* 10(2):159–195
53. Pengel KE, Koolen BB, Loo CE, Vogel WV, Wesseling J, Lips EH et al (2014) Combined use of (18)F-FDG PET/CT and MRI for response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41(8):1515–1524
54. Niikura N, Ueno NT (2010) The role of F-FDG-positron emission tomography/computed tomography in staging primary breast cancer. *J Cancer* 1:51–53
55. Magometschnigg HF, Helbich T, Brader P, Abeyakoon O, Baltzer P, Fuger B et al (2014) Molecular imaging for the characterization of breast tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 14(6):711–722
56. Magometschnigg HF, Baltzer PA, Fueger B, Helbich TH, Karanikas G, Dubsy P et al (2015) Diagnostic accuracy of (18)F-FDG PET/CT compared with that of contrast-enhanced MRI of the breast at 3T. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42(11):1656–1665
57. Cheng J, Lei L, Xu J, Sun Y, Zhang Y, Wang X et al (2013) ¹⁸F-fluoromisonidazole PET/CT: a potential tool for predicting primary endocrine therapy resistance in breast cancer. *J Nucl Med* 54(3):333–340
58. Blankenberg FG (2008) In vivo detection of apoptosis. *J Nucl Med* 49(Suppl 2):815–955
59. Whisenant JG, Peterson TE, Fluckiger JU, Tantawy MN, Ayers GD, Yankeelov TE (2013) Reproducibility of static and dynamic (18)F-FDG, (18)F-FLT, and (18)F-FMISO MicroPET studies in a murine model of HER2+ breast cancer. *Mol Imaging Biol* 15(1):87–96
60. Kruchten M van, Vries EG de, Brown M, Vries EF de, Glaudemans AW, Dierckx RA et al (2013) PET imaging of oestrogen receptors in patients with breast cancer. *Lancet Oncol* 14(11):e465–e475
61. Smith-Jones PM, Solit D, Afroz F, Rosen N, Larson SM (2006) Early tumor response to Hsp90 therapy using HER2 PET: comparison with ¹⁸F-FDG PET. *J Nucl Med* 47(5):793–796
62. Tamura K, Kurihara H, Yonemori K, Tsuda H, Suzuki J, Kono Y et al (2013) ⁶⁴Cu-DOTA-trastuzumab PET imaging in patients with HER2-positive breast cancer. *J Nucl Med* 54(11):1869–1875